

METHOD OF MANUFACTURING 3-METHYL-2,4-NONANEDIONE**Publication number:** JP2001163818 (A)**Publication date:** 2001-06-19**Inventor(s):** KATO YASUSHI; YAMAGUCHI TETSUO; YUASA YOSHIFUMI; SUGANUMA RIICHI**Applicant(s):** TAKASAGO PERFUMERY CO LTD**Classification:**

- **international:** *B01J23/02; B01J23/04; B01J31/02; C07B61/00; C07C45/29; C07C45/30; C07C45/72; C07C49/12; B01J23/02; B01J23/04; B01J31/02; C07B61/00; C07C45/00; C07C49/00;* (IPC1-7): C07B61/00; C07C45/29; B01J23/02; B01J31/02; C07C45/30; C07C49/12

- **European:** C07C45/30; C07C45/72

Application number: JP19990352517 19991213**Priority number(s):** JP19990352517 19991213**Abstract of JP 2001163818 (A)**

PROBLEM TO BE SOLVED: To provide a method of manufacturing high purity 3-methyl-2,4-nonenedione in a mild condition, in good yield. SOLUTION: The method manufactures 3-methyl-2,4-nonenedione by reacting n-hexylaldehyde and methylethylketone in an aqueous medium in the presence of a basic catalyst, forming a carbon - carbon bond to obtain 3-methyl-4- hydroxy-2-nonenane, and then reacting it with a hypohalogenide in the presence of a nitroxy radical derivative and a metal halogenide.

.....
Data supplied from the **esp@cenet** database — Worldwide

(19)日本国特許庁 (J P)

(12) 公開特許公報 (A)

(11)特許出願公開番号

特開2001-163818

(P2001-163818A)

(43)公開日 平成13年6月19日 (2001.6.19)

(51)Int.Cl. ⁷	識別記号	F I	テ-マコ-ト [*] (参考)
C 0 7 C 45/29		C 0 7 C 45/29	4 H 0 0 6
B 0 1 J 23/02		B 0 1 J 23/02	X 4 H 0 3 9
23/04		23/04	X
31/02	1 0 2	31/02	1 0 2 X
C 0 7 C 45/30		C 0 7 C 45/30	

審査請求 未請求 請求項の数 8 O.L (全 9 頁) 最終頁に統く

(21)出願番号	特願平11-352517	(71)出願人	000169466 高砂香料工業株式会社 東京都大田区蒲田五丁目37番1号
(22)出願日	平成11年12月13日 (1999.12.13)	(72)発明者	加藤 靖 神奈川県平塚市西八幡一丁目5番1号 高砂香料工業株式会社平塚工場内
		(72)発明者	山口 鉄男 神奈川県平塚市西八幡一丁目5番1号 高砂香料工業株式会社平塚工場内
		(74)代理人	100087022 弁理士 井上 昭 (外1名)
			最終頁に統く

(54)【発明の名称】 3-メチル-2, 4-ノナンジオンの製造法

(57)【要約】

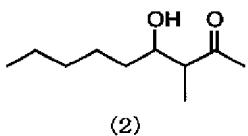
【課題】 純度の高い3-メチル-2, 4-ノナンジオンを、温かく条件で、収率よく製造できる方法を提供する。

【解決手段】 n-ヘキシルアルデヒドとメチルエチルケトンとを水溶液中で塩基触媒の存在下、炭素-炭素結合反応をさせて3-メチル-4-ヒドロキシ-2-ノナンとなし、ついでニトロキシルラジカル誘導体と金属ハロゲン化物との存在下、次亜ハロゲン酸塩と反応させることを特徴とする3-メチル-2, 4-ノナンジオンの製造方法。

【特許請求の範囲】

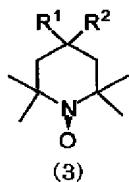
【請求項1】 *n*-ヘキシルアルデヒドとメチルエチルケトンとを水溶液中で塩基触媒の存在下、炭素-炭素結合反応をさせて、式(2)

【化1】



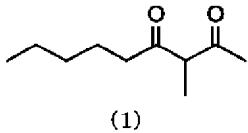
で表わされる3-メチル-4-ヒドロキシ-2-ノナノンとなし、ついで一般式(3)

【化2】



(式中、R¹は、水素原子、ハロゲン原子、水酸基、炭素数1～4の低級アルキル基、炭素数1～4の低級アルコキシ基、炭素数2～5の低級アシロキシ基又はベンゾイルオキシ基を示し、R²は、水素原子又は炭素数1～4の低級アルキル基を示し、R¹とR²は一緒にになってオキソ基を形成していてもよい。)で表わされるニトロキシリラジカル誘導体と金属ハロゲン化物との存在下、次亜ハロゲン酸塩と反応させることを特徴とする、式(1)

【化3】



で表わされる3-メチル-2,4-ノンジオンの製造方法。

【請求項2】 次亜ハロゲン酸塩が次亜塩素酸塩である、請求項1記載の3-メチル-2,4-ノンジオンの製造方法。

【請求項3】 次亜塩素酸塩が次亜塩素酸ナトリウムである、請求項2記載の3-メチル-2,4-ノンジオンの製造方法。

【請求項4】 一般式(3)で表わされるニトロキシリラジカル誘導体が、2,2,6,6-テトラメチルペリジン-1-オキシル、4-ヒドロキシ-2,2,6,6-テトラメチルペリジン-1-オキシル、4-オキソ-2,2,6,6-テトラメチルペリジン-1-オキシル及び4-ベンゾイルオキシ-2,2,6,6-テトラメチルペリジン-1-オキシルから選ばれる少なくとも1種である請求項1～3のいずれか1項に記載の

3-メチル-2,4-ノンジオンの製造方法。

【請求項5】 金属ハロゲン化物が金属臭化物である請求項1～4のいずれか1項に記載の3-メチル-2,4-ノンジオンの製造方法。

【請求項6】 金属臭化物が臭化カリウムである請求項5記載の3-メチル-2,4-ノンジオンの製造方法。

【請求項7】 塩基触媒が、アルカリ金属及びアルカリ土類金属から選ばれる金属の水酸化物又は炭酸塩である請求項1～5のいずれか1項に記載の3-メチル-2,4-ノンジオンの製造方法。

【請求項8】 塩基触媒の存在量が、*n*-ヘキシルアルデヒドに対して0.01～0.2倍モルである請求項7記載の3-メチル-2,4-ノンジオンの製造方法。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【発明の属する技術分野】本発明は、香気香味成分として利用される3-メチル-2,4-ノンジオンの製造法に関する。更に詳細には、*n*-ヘキシルアルデヒドとメチルエチルケトンとを水溶液中で塩基触媒の存在下、炭素-炭素結合反応させることにより、位置選択的に3-メチル-4-ヒドロキシ-2-ノナノンを得、ついでニトロキシリラジカル誘導体と金属ハロゲン化物との存在下、次亜ハロゲン酸塩と反応させることにより3-メチル-2,4-ノンジオンを製造する方法に関するものである。

【0002】

【従来の技術】従来、3-メチル-2,4-ノンジオンを製造する方法としては、例えば(1)カプロン酸無水物とメチルエチルケトンを三フッ化ほう素ガスの存在下反応せしめることにより合成する方法〔J. Am. Chem. Soc., Vol.67, p284 (1945)〕、(2)ヘキサン酸エチルとアセトンを水素化ナトリウムにて反応せしめ、2,4-ノンジオンを得た後〔J. Am. Chem. Soc., Vol.72, p1352 (1950)〕、ナトリウムエチラート存在下ヨウ化メチルでメチル化し合成する方法〔Fett. Wiss. Techol., Vol.91, (6), p225 (1989)〕などが報告されている。

【0003】しかしながら、これら報告されている3-メチル-2,4-ノンジオンの製造方法は、次のような問題点を有しており、十分に満足の行くものとは言えなかった。すなわち、(1)の方法では、三フッ化ほう素ガスを使用するため腐食性、爆発性、毒性の面から、工業的、経済的な方法ではなく、(2)の方法では、2,4-ノンジオンの合成において水素化ナトリウムを使用するために水素ガスが発生するし、使用溶媒もジエチルエーテルのため工業的方法とは言いがたい。更に、2,4-ノンジオンのメチル化反応は、ヨウ化メチルを使用しており、経済面及び毒性面から3-メチル-2,4-ノンジオンの使用目的に照して好ましくな

いなどの問題点があり、更にまた、得られる目的物の純度が40%と低く、精製もガスクロマトグラフィーによる分取であることから大量に目的物を得ることが困難である〔J. Am. Oil. Chem. Soc., Vol.75, p831 (1998)〕などの問題があった。

【0004】また、3-メチル-2, 4-ノナンジオンの合成中間体である3-メチル-4-ヒドロキシ-2-ノナノンの合成法に関しては、(3) n -ヘキシリアルデヒドとメチルビニルケトンのカップリング反応及びその生成物の還元〔Chem. Lett., p971 (1987)〕、(4) 2-ブロモ-2-ブテンよりほう素エノレートを調製し、 n -ヘキシリアルデヒドと反応させて合成する方法〔J. Chem. Soc. ParkinTrans. I, p1025 (1989)〕が報告されている。しかしながら、(3) 及び(4) の方法はともに、光学活性体の合成を目的とした製造法であるため、工業的、経済的方法ではない。

【0005】アルデヒドとケトンのアルドール型縮合反応については、総説〔Organic Reaction, Vol.16, p1 (1968)〕があるが、n-ヘキシリアルデヒドとメチルエチルケトンの反応への適応についての報告はないし、ましてやエチル基側への位置選択的炭素-炭素結合反応については知られていない。さらに、本発明における3-メチル-4-ヒドロキシ-2-ノナノンの β -ジケトンへの酸化反応については、知られていない。また、 β -ヒドロキシケトンの酸化反応としてスワン酸化、クロム化合物による酸化反応が知られている〔Synthesis, p567 (1981)〕が、これらの反応は、悪臭、重金属廃水などの問題があり工業的な製造法とは言い難い。その他に金属触媒と過酸化物による一般的なアルコールの酸化反応があるが、これらは β -ヒドロキシケトンへの適用例はなく、また過酸化物を使用するために反応に危険が伴う。

【0006】また、ニトロキシリジカル誘導体と次亜塩素酸ナトリウムと臭化カリウムなどを用いる酸化反応に関しては、日本化学会編「第4版 実験化学講座」、有機合成V（酸化反応）、第23巻、1991年 丸善 386～387頁、或いはSynthesis, pp. 1153～1174 (1996)などに総説があるが、 β -ヒドロキシケトンから β -ジケトンへの変換については、報告はないし、知られてもいいない。

[0007]

【発明が解決しようとする課題】従って、本発明の目的は、純度の高い3-メチル-2, 4-ノナンジオンを、温和な条件下で、収率よく製造できる方法を提供することにある。

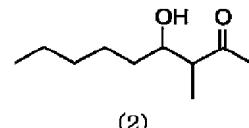
[0008]

【課題を解決するための手段】このような事情において、本発明者らは前記目的を達成するため、鋭意検討した結果、n-ヘキシリアルデヒドとメチルエチルケトンとを水溶液中で塩基触媒の存在下、炭素-炭素結合反応

させることにより、位置選択的に3-メチル-4-ヒドロキシ-2-ノナノンを得、ついでニトロキシルラジカル誘導体と金属ハロゲン化物との存在下、次亜ハロゲン酸塩と反応させることにより3-メチル-2, 4-ノナンジオンを収率よく生成し、しかもその純度が高いことを見出し、本発明を完成するに到った。すなわち、本発明は以下の各発明を包含する。

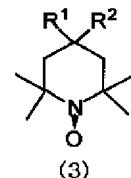
【0009】1. n-ヘキシリアルデヒドとメチルエチルケトンとを水溶液中で塩基触媒の存在下、炭素-炭素結合反応をさせて、式(2)

[化4]



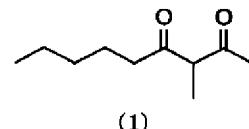
で表わされる 3-メチル-4-ヒドロキシ-2-ノナノンとなし、ついで一般式(3)

[45]



(式中、R¹は、水素原子、ハロゲン原子、水酸基、炭素数1～4の低級アルキル基、炭素数1～4の低級アルコキシ基、炭素数2～5の低級アシロキシ基又はベンゾイルオキシ基を示し、R²は、水素原子又は炭素数1～4の低級アルキル基を示し、R¹とR²は一緒になってオキソ基を形成していてもよい。)で表わされるニトロキシリラジカル誘導体と金属ハロゲン化物との存在下、次亜ハロゲン酸塩と反応させることを特徴とする、式(1)

【化6】



で表わされる3-メチル-2, 4-ノナンジオンの製造方法。

【0010】2. 次亜ハロゲン酸塩が次亜塩素酸塩である、(1)項記載の3-メチル-2,4-ノナンジオンの製造方法。

3. 次亜塩素酸塩が、次亜塩素酸ナトリウムである、
(2) 項記載の3-メチル-2, 4-ノナンジオンの製
造方法。

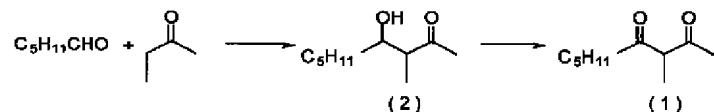
【0011】4. 一般式(3)で表わされる化合物が、
2, 2, 6, 6-テトラメチルピペリジン-1-オキシ

ル及び4-ヒドロキシ-2, 2, 6, 6-テトラメチルピペリジン-1-オキシル、4-オキソ-2, 2, 6, 6-テトラメチルピペリジン-1-オキシル、4-ベンゾイルオキシ-2, 2, 6, 6-テトラメチルピペリジン-1-オキシルから選ばれる少なくとも1種である
(1) 項～(3) 項のいずれか1項に記載の3-メチル-2, 4-ノナンジオンの製造方法。

5. 金属ハロゲン化物が金属臭化物である(1)項～(4)項のいずれか1項に記載の3-メチル-2, 4-ノナンジオンの製造方法。

【0012】6. 金属臭化物が臭化カリウムである
(5) 項記載の3-メチル-2, 4-ノナンジオンの製造方法。

【0013】7. 塩基触媒が、アルカリ金属及びアルカ



【0017】すなわち、n-ヘキシルアルデヒドとメチルエチルケトンとを水溶液中で塩基触媒の存在下、炭素-炭素結合反応させることにより、位置選択的に3-メチル-4-ヒドロキシ-2-ノナノン(式2)を得、ついでニトロキシルラジカル誘導体(前記式3)と金属ハロゲン化物との存在下、次亜ハロゲン酸塩と反応させることにより、3-メチル-2, 4-ノナンジオン(1)が形成される。

【0018】原料化合物であるn-ヘキシルアルデヒド及びメチルエチルケトンは市販品をそのまま用いることができる。付加反応の方法は、適当な塩基触媒を溶解した水溶液に、メチルエチルケトンを加え、ここへn-ヘキシルアルデヒドを滴下して反応させることにより行えばよい。メチルエチルケトンの使用量は、n-ヘキシルアルデヒド1モルに対し、好ましくは約2～8倍モル、特に好ましくは約4～6倍モルとするといい。塩基触媒の使用量は、通常の付加反応における触媒量とすればよく、好ましくはn-ヘキシルアルデヒド1モルに対し約0.01～0.2倍モル、特に好ましくは0.05～0.1倍モルとするとよい。

【0019】本発明に用いられる塩基触媒としては、アルカリ金属、アルカリ土類金属の水酸化物及び炭酸塩等が用いられる。具体例としては、水酸化リチウム、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、水酸化カルシウム、水酸化バリウム、炭酸リチウム、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸カルシウム、炭酸バリウムなどが挙げられるが、好ましくは水酸化ナトリウムを用いるとよい。また、反応溶媒としては水を用いるとよい。溶媒の使用量は、通常塩基触媒の質量%が1.0～10.0質量%となる範囲で用いるとよい。

【0020】更に、本反応は、通常窒素ガスあるいはアルゴンガス等の不活性ガス雰囲気下で行われる。また、

リ土類金属から選ばれる金属の水酸化物又は炭酸塩である(1)項～(5)項のいずれか1項に記載の3-メチル-2, 4-ノナンジオンの製造方法。

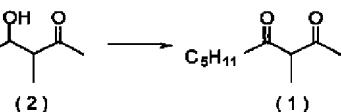
【0014】8. 塩基触媒の存在量が、n-ヘキシルアルデヒドに対して0.01～0.2倍モルである(7)項記載の3-メチル-2, 4-ノナンジオンの製造方法。

【0015】

【発明の実施の形態】以下、本発明の3-メチル-2, 4-ノナンジオンの製造方法について更に詳細に説明する。本発明の3-メチル-2, 4-ノナンジオンの製造方法は次に示す反応により行われる。

【0016】

【化7】



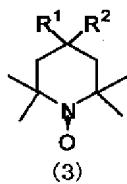
本反応において、n-ヘキシルアルデヒドの滴下時間は通常2～10時間程度、好ましくは4～8時間程度であり、反応時間は通常10～30時間程度、好ましくは15～25時間程度であり、反応温度は通常0～40℃程度、好ましくは15～25℃程度で行われて反応は終了するが、これらの条件は使用される塩基触媒などの量により適宜変更されうる。

【0021】上記付加反応において、n-ヘキシルアルデヒドがメチルエチルケトンのエチル側ではなくメチル側に付加した副生成物、すなわち5-ヒドロキシ-3-デカノンの含有率は10%以下である。反応終了後は通常の後処理を行うことが出来る。また、分離精製は、必要に応じ蒸留あるいはカラムクロマトグラフィー等の方法を用いて行うことが出来るが、反応後、2成分を分離することなく蒸留したものを次の反応に使用することもできる。このようにして得られる3-メチル-4-ヒドロキシ-2-ノナノンは、茶様の香気を有する化合物である。また、副生成物である5-ヒドロキシ-3-デカノンについても同様に、茶様の香気を有する化合物である。

【0022】3-メチル-2, 4-ノナンジオン(1)は、3-メチル-4-ヒドロキシ-2-ノナノン(式2)を、ニトロキシルラジカル誘導体(3)と金属ハロゲン化物の存在下、次亜ハロゲン酸塩と反応させることにより得られる。本反応の3-メチル-2, 4-ノナンジオン(式1)を製造するのに用いられるニトロキシルラジカル誘導体としては、一般式(3)で表わされる化合物が挙げられる。

【0023】

【化8】



【0024】(式中、R¹は、水素原子、ハロゲン原子、水酸基、炭素数1～4の低級アルキル基、炭素数1～4の低級アルコキシ基、炭素数2～5の低級アシロキシ基又はベンゾイルオキシ基を示し、R²は、水素原子又は炭素数1～4の低級アルキル基を示し、R¹とR²は一緒にになってオキソ基を形成していてもよい。)

【0025】この一般式(3)で表わされる化合物の具体例としては、2, 2, 6, 6-テトラメチルピペリジン-1-オキシル、4-ヒドロキシ-2, 2, 6, 6-テトラメチルピペリジン-1-オキシル、4-オキソ-2, 2, 6, 6-テトラメチルピペリジン-1-オキシル、4-アルコキシ-2, 2, 6, 6-テトラメチルピペリジン-1-オキシル、4-ベンゾイルオキシ-2, 2, 6, 6-テトラメチルピペリジン-1-オキシル等が挙げられ、これらの1種又は2種以上の混合物を用いることができる。

【0026】好ましくは、2, 2, 6, 6-テトラメチルピペリジン-1-オキシル、4-ヒドロキシ-2, 2, 6, 6-テトラメチルピペリジン-1-オキシル、4-オキソ-2, 2, 6, 6-テトラメチルピペリジン-1-オキシル、4-アルコキシ-2, 2, 6, 6-テトラメチルピペリジン-1-オキシル、4-ベンゾイルオキシ-2, 2, 6, 6-テトラメチルピペリジン-1-オキシルであり、特に好ましくは2, 2, 6, 6-テトラメチルピペリジン-1-オキシル、4-ベンゾイルオキシ-2, 2, 6, 6-テトラメチルピペリジン-1-オキシルなどが挙げられる。ニトロキシルラジカル誘導体の使用量は適宜選択されるが、通常は3-メチル-4-ヒドロキシ-2-ノナノン1モルに対して0.01～0.3倍モル、好ましくは0.05～0.2倍モルの範囲で使用される。

【0027】本発明においては、反応に際して金属ハロゲン化物が助触媒として使用される。金属ハロゲン化物としては金属臭化物、金属ヨウ化物などが使用されるが、好ましくは金属臭化物である。かかる金属ハロゲン化物の具体例として、臭化リチウム、臭化ナトリウム、臭化カリウム等のアルカリ金属臭化物、ヨウ化リチウム、ヨウ化ナトリウム、ヨウ化カリウム等のアルカリ金属ヨウ化物などが例示されるが、なかでも臭化カリウムが好ましい。これらの金属ハロゲン化物は、通常は3-メチル-4-ヒドロキシ-2-ノナノン1モルに対して0.01～0.5倍モル、好ましくは0.05～0.30倍モルの範囲で使用される。

【0028】本発明においては反応に際して緩衝溶液が

使用される。具体例として、炭酸水素ナトリウム、炭酸ナトリウム、リン酸二水素ナトリウム、炭酸水素カリウム、炭酸カリウム、リン酸二水素カリウム、フタル酸水素カリウムなどの水溶液が用いられる。これらは、市販されている固体状もしくは液状のものをそのまま用いてもよく、あるいは適度な水溶液濃度となるように調製して用いてもよい。これらの化合物のうち、炭酸水素ナトリウムなどは、安価入手可能であるので本発明の方法に好適である。これらの緩衝溶液は、通常、5～8質量%の水溶液として3-メチル-4-ヒドロキシ-2-ノナノン1モルに対して0.1～0.3倍モル、好ましくは0.1～0.25倍モルの範囲で用いられる。

【0029】本発明において、次亜ハロゲン酸塩としては次亜塩素酸塩、次亜臭素酸塩などが使用されるが、特に好ましくは次亜塩素酸塩である。具体的には、例えば、次亜塩素酸ナトリウム、次亜塩素酸カリウム、次亜塩素酸カルシウム(高度さらし粉)などが使用される。次亜ハロゲン酸塩は通常水溶液として使用されるが、これらの次亜ハロゲン酸塩のなかでも次亜塩素酸ナトリウムは安価で容易入手することができ、また水溶液の形で市販されているために扱い易さからも本反応には適している。次亜塩素酸ナトリウム水溶液の濃度は、1.0mol/L～5.0mol/L、好ましくは2.0mol/L～4.0mol/Lの範囲で用いられる。次亜ハロゲン酸塩が水溶液として市販されている場合には、市販されている水溶液をそのまま使用してもよいし、個々の反応の条件に応じて適宜希釈して用いてもよい。また、さらし粉などのような固体物である場合には、5～20%程度の濃度になるように水に溶かすか、あるいは懸濁させて使用することが好ましい。次亜ハロゲン酸塩の使用量は適宜選択されるが、一般的には3-メチル-4-ヒドロキシ-2-ノナノン1モルに対して2～5倍モル、好ましくは2～3倍モル程度で使用される。

【0030】本発明の反応は、pH3～14の範囲で実施されるが、反応の安定性、副反応の抑制及び反応効率を考慮するとpH8～12の範囲で実施することが好ましい。その他の反応条件は適宜選択しうるが、反応温度は通常-10～60°C、好ましくは0～40°C、より好ましくは0～10°Cの範囲である。反応時間は、反応温度やニトロキシルラジカル誘導体の種類、使用量などの反応条件によても異なり、それぞれの条件に応じて適宜変わり得るが、通常、1～10時間、好ましくは3～6時間である。

【0031】本発明の酸化反応は、通常、溶媒中で行われるが、使用する次亜ハロゲン酸塩水溶液溶媒の水を反応溶媒として利用することができる。溶媒としては、反応に悪影響を及ぼさない溶媒、例えば、ヘキサン、ヘプタン、オクタンなどの脂肪族炭化水素、シクロヘキサンなどの脂環族炭化水素、ベンゼン、トルエン、キシレンなどの芳香族炭化水素、ジクロロメタン、ジクロロエタ

ン、ジクロロプロパン、クロロホルム、四塩化炭素などのハロゲン化炭素、ジエチルエーテル、テトラヒドロフランなどのエーテル類、アセトン、メチルエチルケトン、シクロヘキサンなどのケトン類、酢酸エチルなどのエステル類、これらの混合溶媒などが例示される。好ましい溶媒は低沸点溶媒、例えば、ハロゲン化炭素などである。これらの溶媒は通常、基質の3-メチル-4-ヒドロキシ-2-ノナノンの質量に対して1~10倍容量、好ましくは2~8倍容量の範囲で用いられる。

【0032】反応終了後、過剰分の過酸化物やニトロキシリラジカル誘導体は、必要に応じて分解してもよい。これらの分解は、慣用の方法、例えば、還元剤の添加により行うことができる。還元剤としては、例えば、亜硫酸ナトリウム、チオ硫酸ナトリウム、亜硫酸水素ナトリウム、ハイドロサルファイトなどが例示される。これらの還元剤は一種又は二種以上混合して使用できる。反応終了後は、常法に従って処理することで粗3-メチル-2, 4-ノナンジオンを得ることができる。

【0033】本発明において、粗3-メチル-2, 4-ノナンジオンの精製は、銅塩との反応により銅錯体とした後に実施される。一般に、 β -ジケトン類は銅化合物と、キレート錯体を形成し、水に不溶性の結晶物になることが知られている〔例えば、Organic Synthesis, Vol. 1.3, p16 (1955)〕。ここで、銅塩とは、酢酸銅一水和物、硝酸銅三水和物、硫酸銅五水和物などである。銅塩は、3-メチル-2, 4-ノナンジオンに対して0.5~0.8倍モル、好ましくは0.6~0.7倍モルの範囲で使用される。本精製法では、銅塩は水溶液として使用される。銅塩水溶液の濃度は1~15質量%、好ましくは5~10質量%の範囲で使用される。

【0034】本発明における粗3-メチル-2, 4-ノナンジオンの精製は、溶媒の存在下に実施される。具体的には、メタノール、エタノール、プロパンノール、イソプロピルアルコール、ブタノール、イソブタノール、sec-ブタノールなどのアルコール類が用いられる。使用量は、粗3-メチル-2, 4-ノナンジオンの質量に対して0.5~5.0倍容量、好ましくは1~3倍容量の範囲で使用される。キレート錯体の形成反応の条件としては、反応温度40~80°C、ろ過温度は10~30°Cの範囲で行われる。結晶の洗浄は、水及びn-ヘプタン、n-ヘキサン、トルエン、キシレンなどの炭化水素類にて行われる。

【0035】銅錯体の分解は、鉛酸により行われる。具体例として硫酸、塩酸、硝酸などが使用される。用いられる鉛酸の濃度は、1~20%程度である。鉛酸の使用量は、銅錯体製造時に使用した銅塩の1.0~1.5倍モル用いられる。銅錯体の分解は、溶媒の存在下に行なわれる。具体的に、トルエン、キシレン、n-ヘキサン、n-ヘプタンなどの炭化水素類が用いられる。使用

量は、銅錯体の質量に対して0.5~5.0倍容量、好ましくは2.0~4.0倍容量の範囲で使用される。銅錯体の分解反応の条件は、分解温度10~40°Cにて行われ、分解終了後は、常法に従って目的物を分離した後、減圧蒸留にて高純度の3-メチル-2, 4-ノナンジオンを得ることができる。

【0036】このようにして得られる3-メチル-2, 4-ノナンジオンは、茶様の香氣を有する化合物である。かくして得られる3-メチル-2, 4-ノナンジオンは、茶様の香氣付与を提供できる。本発明の3-メチル-2, 4-ノナンジオンを含有する、飲食品類、口腔用組成物、香粧品類、保健衛生材料、雑貨、医薬品などを提供することができる。

【0037】

【実施例】以下に実施例を挙げて本発明を具体的に説明するが、本発明はこれらによって限定されものではない。尚、実施例中の物性データは以下の測定機器及び条件で測定した。

【0038】1) 化学純度

ガスクロマトグラフ； Shimadzu GC-14A (島津製作所製)
カラム；シリコン NB-1 (0.25mm × 30m) (ジーエルサイエンス社製)

2) 核磁気共鳴スペクトル

$^1\text{H-NMR}$ ； DRX-500型 (500MHz) (ブルッカー社製)
 $^{13}\text{C-NMR}$ ； DRX-500型 (124MHz) (ブルッカー社製)

内部標準物質；テトラメチルシラン

3) 赤外吸収スペクトル (IR)

Nicolet Avatar 360 FT-IR (ニコレッジャパン株式会社製)

4) 質量スペクトル (MS) :

M-80質量分析計；イオン化電圧20eV (株式会社日立製作所製)

【0039】実施例1

3-メチル-2, 4-ノナンジオンの合成

(1) 3-メチル-4-ヒドロキシ-2-ノナノンの合成
窒素雰囲気下、水酸化ナトリウム4.0g (0.10mol)、水196mlの水溶液とメチルエチルケトン288.5g (4.0mol)の混合溶液にn-ヘキシリアルデヒド100g (1.0mol)を20~25°Cで8時間にて滴下し、同温で1.5時間攪拌した。反応終了後、有機層を分液し、5%食塩水にて2回洗浄後、有機層を減圧濃縮した。残留物を減圧蒸留し、3-メチル-4-ヒドロキシ-2-ノナノン118.7g (収率69%)を得た。ここで得られた3-メチル-4-ヒドロキシ-2-ノナノンは、ガスクロマト分析により、結合位置の異性体、5-ヒドロキシ-3-ドデカノンとの比が、93/7であり、その合計純度は90.4%であった。以下に物性値を示す。

【0040】沸点：52~57°C/0.2torr.

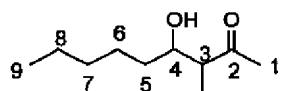
IR(neat) : 3446, 2933, 2860, 1705, 1420 cm⁻¹

Mass (m/e, %) : 172(M⁺, 100), 155(70), 113(7), 101(26), 83(15), 73(89), 61(19).

¹H-NMR (CDCl₃) 及び ¹³C-NMR (CDCl₃) の帰属データを表 1 に示す。

[0041]

【表1】



	^{13}C (ppm)	^1H (ppm)
1	29.76 , 30.41	2.19(s) , 2.20(s)
2	214.44 , 214.60	
3	51.60 , 52.86	2.62(m)
C[3]-CH ₃	14.43 , 14.62	1.06(d) , 1.07(d)
4	71.65 , 74.05	3.69(m) , 3.95(m)
5	34.68 , 35.15	2.58(m)
6	32.39 , 32.41	1.49(m)
7	25.78 , 26.33	1.31(m)
8	23.21 , 23.23	1.31(m)
9	10.33	0.89(t)

【0042】(2) 3-メチル-2, 4-ノナンジオンの合成

窒素雰囲気下、炭酸水素ナトリウム 11.7 g (0.14 mol) 及び臭化カリウム 6.91 g (0.058 mol) を水 135 mL に溶解した水溶液に、(1)で得た 3-メチル-4-ヒドロキシ-2-ノナノン 100 g (0.581 mol)、ジクロロメタン 500 mL 及び 4-ベンゾイルオキシ-2, 2, 6, 6-テトラメチルビペリジン-1-オキシル 24.1 g (0.087 mol) を加え、5°C に冷却した。これに 2.0 mol/L

次亜塩素酸ナトリウム水溶液86.4m1(1.740mol)を3~7°Cにて、pH8~12の範囲で、1.5時間かけて滴下し、さらに30分攪拌した。ガスクロマトにて反応終了確認後、亜硫酸ナトリウム11.0g(0.087mol)を加え、有機層を分液、水洗、減圧濃縮した後、減圧下に粗蒸留して粗3-メチル-2,4-ノナンジオンを84.2g得た。

【0043】(3) 粗3-メチル-2, 4-ノナンジオンの精製

(2)で得た粗3-メチル-2, 4-ノナンジオン8.4.2 gをメタノール85m1に溶解した。この溶液に酢酸銅5.9g(0.296mol)を水500m1に溶解した溶液を60°Cにて滴下した。反応混合物を室温まで冷却して析出した結晶をろ過した。得られた結晶を水200m1、ついでn-ヘプタン200m1にて洗浄した。この結晶にトルエン300m1を加えてスラリーとし、さらに、これに10%硫酸水溶液274gを室温にて滴下して均一な二層溶液とした。分液、水洗後、有機層を濃縮し、残留物を減圧蒸留して3-メチル-2, 4-ノナンジオンを72.6g(収率73.5%)得た。ガスクロマト分析によりケト体/エノール体の混合物であり、その合計純度は9.9%であった。以下に物性値を示す。

【0044】沸点57~59℃/0.1torr.

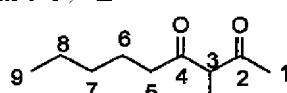
IR(neat) : 2957, 2933, 1726, 1702, 1604 cm^{-1}

Mass (m/e, %): 170 (M⁺, 100), 99 (95), 71 (7).

¹H-NMR (CDCl₃) 及び ¹³C-NMR (CDCl₃) の帰属データを表2に示す。

【0045】

【表2】



ケト体	¹³ C (ppm)	¹ H(ppm)
1	28.35	2.11(s)
2 or 4	204.98 , 207.19	
3	61.24	3.63(q) , J=7.0Hz
C[3]-CH ₃	13.72 , 13.78	1.26(d) , J=7.1Hz
5	41.55	2.41(m)
6	24.80	1.51(m)
7	23.00	1.28(m)
8	22.28 , 22.34	1.21(m)
9	12.39 , 12.54	0.83(t)
エノール体		
3	104.25	
C[3]-CH ₃	23.00 , 23.26	1.78(s) , 2.06(s)
5	31.09 , 31.45 , 35.73	2.33(t)

【0046】実施例2～3、比較例1～2

3-メチル-4-ヒドロキシ-2-ノナノンの合成
実施例2～3として、次の表3に示す塩基触媒を用いて、実施例1(1)と同様の条件で反応を行った。また、比較例1～2として、反応溶媒を水溶液から表3に示す

	塩基触媒	溶媒	収率(%)	3-メチル-4-ヒドロキシ-2-ノナノン/5-ヒドロキシ-3-ド'カノンの比
実施例1(1)	NaOH	水	69	93/7
実施例2	KOH	水	67	93/7
実施例3	Ba(OH) ₂	水	70	92/8
比較例1	NaOH	水:メタノール=1:1	30	51/49
比較例2 ^{b)}	NaOH	メタノール	0	—

1) 目的とする3-メチル-4-ヒドロキシ-2-ノナノンは得られず、3-メチル-2-オキソ-3-ノネン及び2-オキソ-4-デカエンの混合物を49/51の比で得た。

【0048】表3から明らかな様に、各種塩基触媒〔NaOH, KOH, Ba(OH)₂〕を用いて水溶液中で反応を行うと、目的とする3-メチル-4-ヒドロキシ-2-ノナノンを90%以上の高位置選択性で得ることが出来た。一方、溶媒を水溶液に代えて、水/メタノール混合溶媒を用いて反応させると、3-メチル-4-ヒドロキシ-2-ノナノンと5-ヒドロキシ-3-ド'カノンの生成比が約1:1で、目的とする3-メチル-4-ヒドロキシ-2-ノナノンが選択的に得ることは出来なかった(比較例1)。また、メタノール溶媒を用いて反応させると、3-メチル-2-オキソ-3-ノネン及び2-オキソ-4-デカエンの混合物を49/51の比で生成してしまい、目的とする3-メチル-4-ヒドロキシ-2-ノナノンは得ることは出来なかった(比較例2)。この

溶媒を用いて、実施例1(1)と同様の条件で反応を行った。結果を表3に示す。

【0047】

【表3】

様に塩基触媒を用いて水溶液中で反応を行うことは、本反応を完成する上で非常に有用な反応である。

【0049】実施例4～6

3-メチル-2, 4-ノナンジオンの合成

実施例4～6として、実施例1(1)で得られた3-メチル-4-ヒドロキシ-2-ノナノンを用いて、ニトロキシルラジカル誘導体を2, 2, 6, 6-テトラメチルピペリジン-1-オキシルに代え(実施例4、5)あるいは溶媒をトルエンに代えて(実施例6)、実施例1(2)及び実施例1(3)と同様な条件で反応させた。結果を表4に示す。表4中、TEMPOは、2, 2, 6, 6-テトラメチルピペリジン-1-オキシルを意味する。BzO-TEMPOは、4-ベンゾイルオキシ-2, 2, 6, 6-テトラメチルピペリジン-1-オキシルを意味する。

【0050】

【表4】

	触媒	溶媒	収率(%)
実施例1(2)	BzO-TEMPO	ジクロロメタン	73.5%
実施例4	TEMPO	ジクロロメタン	72%
実施例5	TEMPO	トルエン	61%
実施例6	BzO-TEMPO	トルエン	45%

【0051】比較例3

3-メチル-4-ヒドロキシ-2-ノナノンのスワン酸化
オキザリルクロライド12.6g(0.1mol)をジクロロメタン50mLに溶解し、-60℃に冷却した。これにジメチルスルホキシド15.6g(0.2mol)及びジクロロメタン20mLの混液を30分かけて滴下した。同温でジクロロメタン20mLに溶解した実施例1(1)で得られた3-メチル-4-ヒドロキシ-2-ノナノン15.5g(0.09mol)を30分かけて滴下した。さらに、トリエチルアミン45.5g(0.45mol)を滴下した後、徐々に室温に戻し

た。水50mLを加えた後、有機層を分液、希塩酸洗浄、炭酸ナトリウム水洗浄、食塩水洗浄を繰り返し行った後、以下実施例1(2)と同様の処理をして、3-メチル-2, 4-ノナンジオン4.9g(収率32%)を得た。

【0052】比較例4

3-メチル-4-ヒドロキシ-2-ノナノンのスワン酸化
反応温度を-60℃から5℃に代えて、比較例3と同様な操作で反応を行った。その結果、目的物とする3-メチル-2, 4-ノナンジオンを得ることは出来ずに、原料の3-メチル-4-ヒドロキシ-2-ノナノンを回収

した。

【0053】表4及び比較例3～4から明らかな様に、各種ニトロキシリジカル誘導体（TEMPO, BzO-TEMPO）を用いて酸化反応を行うと、目的とする3-メチル-2,4-ノナンジオンを好収率で得ることができるが一方、ニトロキシリジカル誘導体触媒による酸化反応に代えて、スワン酸化を用いて反応を行うと、反応温度が5°Cでは原料を回収するのみであった。また、反応温度を-60°Cという極低温で行うことによって目的物を得ることができたが、収率が3.2%であった。この様にニトロオキシリ触媒を用いて酸化反応を行うことは、本反応を完成する上で非常に有用な反応である。

【0054】実施例7～8

粗3-メチル-2,4-ノナンジオンの精製

実施例7～8として、実施例1(2)で得られた粗3-メチル-2,4-ノナンジオンの精製を銅化合物アンモニア性水溶液とし硝酸銅、硫酸銅に変えて、実施例1(3)と同様な条件で精製反応を行った。結果を表5に示した。

表5から明らかな様に、各種銅塩（硝酸銅、硫酸銅）を

用いて精製を行うと、目的とする3-メチル-2,4-ノナンジオンを高収率で得ることが出来た。この様に銅塩を用いて精製を行うことは、本発明を完成する上で非常に有用である。

【0055】

【表5】

	銅化合物	収率(%)
実施例7	硝酸銅	86%
実施例8	硫酸銅	85%

【0056】

【発明の効果】以上、詳述したように、本発明によれば従来技術では安全性、経済性に問題のあった3-メチル-2,4-ノナンジオンの製造法の問題点を解決し、高収率で3-メチル-2,4-ノナンジオンが得られる。特に、ニトロオキシリ触媒を用いることにより低コストかつ安全性の高い次亜塩素酸ナトリウムや次亜塩素酸カルシウムを使用する酸化反応により高収率で目的物を大量かつ容易に合成することができる。

フロントページの続き

(51) Int.C1.⁷ 識別記号
C07C 45/72
49/12
// C07B 61/00 300

(72) 発明者 湯浅 良文
神奈川県平塚市西八幡一丁目5番1号 高砂香料工業株式会社平塚工場内

F I テーマコード(参考)
C07C 45/72
49/12
C07B 61/00 300

(72) 発明者 菅沼 利一
神奈川県平塚市西八幡一丁目4番11号 高砂香料工業株式会社総合研究所内
Fターム(参考) 4H006 AA02 AC12 AC22 AC41 AC44
BA02 BA37 BA51 BB14 BC10
BC31 BE05
4H039 CA60 CA62 CC20